

# Mechanizmy działania chemoprewencyjnego substancji naturalnych w nowotworach indukowanych środowiskowo

Barbara Biegańska<sup>1</sup>, Małgorzata Bossekota<sup>1</sup>, Maciej Gawlik<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Oddział Analityki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Maciej Gawlik, Katedra i Zakład Toksykologii, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, e-mail: [mfgawlik@cyf-kr.edu.pl](mailto:mfgawlik@cyf-kr.edu.pl)

## Wprowadzenie

Według informacji podawanych przez Światową Organizację Zdrowia, nowotwory złośliwe są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie, tuż obok chorób sercowo-naczyniowych, przewlekłych chorób układu oddechowego i cukrzycy [1]. Mało optymistyczną prognozą jest przewidywany 70-procentowy wzrost zachorowań na nowotwory w ciągu najbliższych dwóch dekad. Powszechnie wiadomo, że elementy środowiska, w którym żyjemy, mogą przyczyniać się do rozwoju chorób nowotworowych. Czynniki fizycznymi działającymi mutagenie są promieniowanie ultrafioletowe i jonizujące. Zanieczyszczenie powietrza, wód, gleby oraz żywności, dostarcza do wnętrza organizmu potencjalne kancerogeny, wśród których można wymienić: azotany (V) i azotany (III) służące do nawożenia upraw, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA), akrylamid, azbest, mikotoksyny – aflatoksynę B<sub>1</sub>, składniki dymu tytoniowego i wirusy – brodawczaka ludzkiego (HPV) czy Epsteina-Barra (EBV).

Z maksymą „Lepiej zapobiegać, niż leczyć” (łac. *Morbum evitare quam curare facilius est*) Hipokratesa związane jest pojęcie chemoprewencji nowotworów, które powstało w latach 70. XX w. Chemoprewencja „zakłada wykorzystanie naturalnych lub syntetycznych substancji aktywnych biologicznie, które mogą zapobiegać, hamować lub odwracać progresję nowotworu” [2]. Substancje takie posiadają właściwości zapobiegające wystąpieniu nowotworu u osób zdrowych, u osób, wśród których występuje zwiększone ryzyko kancerogenezy czy też pacjentów, u których nastąpiła remisja

## Mechanisms of chemopreventive action of natural substances in cancers induced environmentally

Due to the intense human industrial activity, the amount of chemical compounds, with potentially carcinogenic effects on the human body is constantly increasing in the natural environment. The worldwide increase in the incidence of neoplastic diseases inclines not only to search for more and more effective methods of treatment, but also directs attention to the possibilities of anticancer prophylaxis. Cancer prevention is particularly attractive because of the use of natural substances contained in the diet: fruits, vegetables, green tea and spices. Over the years, research has shown that certain groups of substances taken with food, such as flavonoids, alkaloids, carotenoids, glucosinolates, interfere in the metabolism of cancer cells, changing it at the stages of initiation or promotion. Thanks to their antioxidant and pro-apoptotic properties, they can be used in the chemoprevention of neoplastic diseases. The work discusses the most important groups of these compounds together with the mechanisms of their action indicated in the literature.

**Keywords:** chemoprevention, cancers, flavonoids, carotenoids, glucosinolates.

© Farm Pol, 2018, 74(10): 587–593

choroby nowotworowej i dąży się do utrzymania tego stanu.

Chemoprewencyjnie działają substancje naturalne zawarte w roślinach dostarczanych z dietą: pomidorach, czosnku, soi, zielonej herbacie, imbirze, przyprawach. Przyczyniają się do zapobiegania rozwoju nowotworów dzięki swoim właściwościom antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, detoksyfikacyjnym, a także zdolności do regulacji cyklu komórkowego i indukowania apoptozy w nieprawidłowych komórkach. Celem tego opracowania

jest przedstawienie mechanizmów chemoprewencyjnych wybranych substancji naturalnych, które zawarte są w pożywieniu.

### Flawonoidy

Naturalne związki występujące w roślinach, które mogą znaleźć zastosowanie w chemoprewencji i terapii chorób, stanowią przedmiot wielu współczesnych badań prowadzonych na świecie. Interesującą grupą związków są flawonoidy, należące do grupy polifenoli, pochodne 2-fenylobenzo- $\gamma$ -pironu [3]. Nadają roślinom różne barwy, od żółtej do granatowej. Flawonoidy znajdują się w warzywach, owocach, niektórych zbożach, roślinach strączkowych, w czerwonym winie, kawie, zielonej herbacie, zatem są podstawowymi składnikami codziennej diety człowieka. Wykazują między innymi działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, detoksykacyjne, a co najważniejsze w kontekście tej pracy, przeciwnowotworowe.

Na aktywność antyoksydacyjną flawonoidów ma wpływ liczba grup hydroksylowych w cząsteczce oraz ich wzajemne położenie. Wykazano, że im więcej grup hydroksylowych, tym większa jest zdolność przeciwutleniająca związku. Bezpośrednim mechanizmem działania antyoksydacyjnego flawonoidów jest wychwytywanie i zmiatanie wolnych rodników i reaktywnych form tlenu i azotu (RFT/RFA), oraz hamowanie aktywności enzymów biorących udział w generowaniu RFT/RFA, takich jak mieloperoksydaza (MPO) czy oksydaza ksantynowa (XOD) [3]. Szczególnie ze względu na zdolność do wychwytywania i ograniczania produkcji RFT/RFA, związki te są badane pod kątem hamowania kancerogenezy.

Jednak nie tylko działanie przeciwutleniające czyni z flawonoidów substancje działające chemoprewencyjnie w nowotworach. Także ich wpływ na aktywność enzymów I i II fazy biotransformacji egzogennych związków oraz inhibicja enzymów odpowiedzialnych za proces replikacji DNA jest bardzo znaczący. Poniżej przedstawiono mechanizmy działania chemoprewencyjnego wybranych flawonoidów.

### Galangina

Galangina należy do flawonoli, podgrupy flawonoidów. Naturalnie występuje w alpinii lekarskiej i propolisie (potocznie zwanym „kitem pszczelim”). Wiele kancerogenów, obecnych w środowisku, jest metabolizowanych przez kompleks enzymatyczny cytochromu P450 (CYP450), w wyniku czego powstają produkty genotoksyczne, prowadzące do rozwoju nowotworu. Związki flawonoidowe posiadają zdolność zarówno aktywowania, jak i hamowania aktywności CYP450. Chemoprewencja galanginy polega na hamowaniu aktywności aromatazy

(CYP19), która jest enzymem szlaku syntezy hormonów steroidowych. Aromataza przekształca androstendion i testosteron kolejno w estron i 17 $\beta$ -estradiol. Wykazano, że estrogeny i androgeny posiadają udział w nowotworzeniu w raku sutka i stercza. Ze względu na tę właściwość, galangina może być stosowana jako naturalny środek w zapobieganiu rakowi piersi oraz stercza [2]. Zaobserwowano działanie przeciwnowotworowe galanginy względem komórek raka płuc, okrężnicy, jajnika, czerniaka [4], nerek [5] na drodze indukcji mitochondrialnej szlaku apoptozy.

### Genisteina

Ze względu na budowę, genisteina jest zaliczana do grupy izoflawonów, najpowszechniej spotykanych w soi i produktach sojowych oraz innych roślinach strączkowych [3]. Działanie przeciwnowotworowe genisteiny, oprócz wychwytywania RFT/RFA, polega na zwiększeniu stabilności błon komórkowych poprzez hamowanie peroksydacji lipidów błonowych [3]. Związek ten posiada zdolność do modyfikowania metabolizmu komórki na drodze obniżenia aktywności kinazy C (która jest katalizatorem reakcji fosforylacji seryny i treoniny) oraz kinaz tyrozynowych. Zahamowanie kinaz tyrozynowych prowadzi do zaburzeń przekazywania sygnałów między komórkami, zależnego od EGF (ang. *epidermal growth factor*), następnie do ograniczenia wzrostu i podziałów komórek nowotworowych [3]. Ponadto, genisteina na drodze indukcji supresora nowotworzenia PTEN (ang. *phosphatase and tensin homolog*), posiada zdolność indukcji apoptozy ludzkich komórek nabłonkowych [2].

Wykazano, że w niektórych typach nowotworów, między innymi: nowotworach jelita grubego, trzustki, wątroby, piersi, skóry, głowy i szyi, zwiększona jest ekspresja genu kodującego enzym cyklooksygenazę 2 (COX-2), będącej mediatorem stanu zapalnego, a także odpowiedzialnej za proces angiogenezy w komórkach nowotworowych [2]. Genisteina selektywnie hamuje ekspresję COX-2, co jest pomocne w leczeniu raka piersi i innych.

Genisteina posiada aktywność detoksykacyjną w stosunku do kancerogenów. Dzięki zdolności aktywowania enzymów II fazy biotransformacji ksenobiotyków, pobudza UDP-glukuronylotransferazę (UGT), S-transferazę glutationową (GST) czy reduktazę chinonową (QR), co daje jej zastosowanie w chemoprewencji nowotworów indukowanych środowiskowo.

Badania sugerują, że przy dużym spożyciu produktów sojowych obniża się ryzyko zachorowania na raka piersi u kobiet i raka prostaty u mężczyzn. [3]. Wskazuje się także na możliwe działanie profilaktyczne nowotworów tarczycy, szyi i głowy.

### Galusan epigallokatechiny (EGCG)

Jest to przedstawiciel flawanoli, dominująca ilościowo katechina znajdująca w zielonej herbacie [6]. Związek posiada działanie antyoksydacyjne, bezpośrednio ogranicza powstawanie wolnych rodników w organizmie, ale także pośrednio hamuje aktywność enzymów prooksydacyjnych, takich jak: lipooksygenazy, cyklooksygenazy czy XO. Wykazano, że EGCG, poprzez inhibicję COX-2 oraz lipooksygenazy w komórkach śluzówki i komórkach rakowych okrężnicy, działa kolejno: chemoprewencyjnie i hamująco na rozwój raka jelita grubego [6].

EGCG modyfikuje metabolizm komórkowy poprzez swoje właściwości przeciwutleniające oraz hamowanie aktywności kinaz aktywujących czynniki transkrypcyjne AP-1 i NF- $\kappa$ B, które kontrolują geny regulujące proliferację, apoptozę i angiogenezę [2]. Substancje chemoprewencyjne hamują wzrost i proliferację komórek nowotworowych dzięki modulacji ekspresji białek regulatorowych cyklu komórkowego. EGCG posiada właściwość hamowania cyklu komórkowego, a następnie indukowania apoptozy komórki poprzez zwiększenie ekspresji białek p21Waf1/Cip1, p27Kip1, p16INK4A oraz obniżenie ekspresji cykliny D1, cykliny E, CDK7, CDK4 [2]. Ponadto, EGCG ma zdolność wiązania i unieczynniania białek BCL-2 i BCL-x<sub>L</sub>, które hamują apoptozę komórek nowotworowych [6].

Chemoprewencja EGCG opiera się również na detoksyfikacji kancerogenów. Związek aktywuje enzymy II fazy – GST, UGT czy QR [2].

Chemoprewencyjne działanie EGCG, tak jak i innych katechin zielonej herbaty, potwierdzają badania epidemiologiczne, które wskazują na niższą zapadalność na choroby nowotworowe jelita grubego, płuc, piersi, prostaty wśród ludności krajów azjatyckich, powszechnie pijących zieloną herbatę, w porównaniu do krajów zachodnich [6, 7].

### Rezweratrol

Jest to polifenol, ale nie flawonoid (należy do grupy stilbenów), występujący w winogronach (szczególnie w skórce), czerwonym winie, orzechach ziemnych, owocach morwy. Tworzy dwa izomery geometryczne: *cis* i *trans*. Aktywność biologiczną wykazuje tylko forma *trans*. Może ona przekształcać się w formę *cis* pod wpływem promieni UV.

Rezweratrolowi można przypisać bardzo szerokie spektrum właściwości: działanie chemoprewencyjne, kardio- i neuroprotektoryjne, antyagregacyjne, przeciwstarzeniowe, przeciwzapalne, przeciwwirusowe, przeciwbakteryjne czy antyoksydacyjne [8].

Rezweratrol może działać na wszystkich trzech etapach powstawania nowotworu. Na etapie inicjacji

związek ten pełni funkcję zmiataacza RFT/RFA, a tym samym chroni przed powstawaniem potencjalnie mutagennych i kancerogennych oksydacyjnych uszkodzeń DNA. Oprócz tego, związek ten aktywuje enzymy II fazy biotransformacji, hamuje wzrost komórek nowotworowych (poprzez zmniejszenie aktywności polimerazy DNA i reduktazy rybonukleotydowej (RNR)) oraz zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G1/S [9].

Dowodzono, że rezweratrol może hamować rozwój raka jelita grubego, sutka, prostaty, płuc i jajnika [9].

### Kurkumina

Kurkumina jest to związek pochodzenia naturalnego, występujący w kłączach ostroży długiego. Pod względem budowy chemicznej jest polifenolem. Związek ten, zwany również diferulometanem, posiada dwie reszty feruloilowe połączone atomem węgla. Zsyntetyzowany został po raz pierwszy przez polskiego chemika Lampego. Jest składnikiem indyjskiej przyprawy curry. Nadaje żywności żółtą barwę oraz charakterystyczny zapach i smak.

Kurkuminie możemy przypisać właściwości antyangiogenne, antyproliferacyjne, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe, proapoptotyczne, antyoksydacyjne oraz chemoprewencyjne [10]. Jako czynnik chemoprewencyjny, może działać na wszystkich etapach rozwoju nowotworu: inicjacji, promocji i progresji. Jej działanie jest wielokierunkowe, m.in. hamuje aktywację kancerogenu, stymuluje detoksykację kancerogenu, powoduje supresję prozapalnych kaskad sygnałowych, indukuje śmierć komórki nowotworowej, hamuje cykl komórkowy, hamuje angiogenezę oraz obniża zdolność do przerzutów nowotworu [8].

Kurkumina posiada zdolność hamowania aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B. Dzięki temu obniża ekspresję genów kodujących białka, takie jak interleukiny, interferon, COX-2, lipooksygenaza 5, indukowalna syntaza tlenu azotu (iNOS). Szczególnie istotne wydaje się hamowanie ekspresji COX-2, ponieważ badania wskazują na jej ważną rolę w procesie kancerogenezy [8].

Najbardziej wrażliwe na działanie kurkuminy są nowotwory jelita grubego oraz prostaty [11].

Przyswajalność kurkuminy jest bardzo niewielka. Można ją jednak zwiększyć, i to wielokrotnie, przez podawanie w obecności pieprzu czarnego [11].

### Alkaloidy

Kolejną grupą substancji naturalnych, syntetyzowanych w roślinach, są alkaloidy. Te powstające z aminokwasów: L-ornityny, L-tryptofanu,

L-tyrozyny i L-lizyny, związki organiczne posiadają charakter zasadowy i co najmniej jeden atom azotu w swojej strukturze [12].

Ze względu na swoje działanie biologiczne są wykorzystywane jako używki (posiadają powinowactwo do tkanki nerwowej) – kofeina, nikotyna, leki – winkrystyna, winblastyna, paklitaksel [13], kodeina oraz narkotyki – alkaloidy opium.

Niektóre z alkaloidów, znajdujące w roślinie *Vinca rosea*, są wykorzystywane w terapii chorób nowotworowych [14], między innymi w leczeniu białaczek, neuroblastomy, raka jądra, pęcherza moczowego. Dzięki zdolności wiązania się z mikrotubulami, uniemożliwiają tworzenie prawidłowych wrzecion kariokinetycznych. Efektem jest zahamowanie cyklu mitotycznego komórki nowotworowej w metafazie i skierowanie jej na drogę apoptozy [13].

Obok powszechnego wykorzystania alkaloidów jako leków przeciwnowotworowych pojawiają się doniesienia, że wybrane alkaloidy mogą mieć działanie chemoprewencyjne.

### Kapsaicyna

Naturalnym antyoksydantem jest kapsaicyna, przedstawiciel alkaloidów, syntetyzowana przez rośliny z rodziny *Capsicum* [15]. To ona jest odpowiedzialna za ostry smak papryki chilli.

Zdolność chemoprewencyjna kapsaicyny jest związana z jej ochronnym wpływem na DNA komórek na drodze metabolizowania i unieczynniania związków rakotwórczych. Jest to możliwe dzięki ingerencji w funkcję enzymów wątrobowych. Nitrozoamina z dymu tytoniowego w wątrobie zostaje zaktywowana przez enzymy mikrosomalne. Kapsaicyna, dzięki inhibicji tych enzymów, nie dopuszcza do wytworzenia mutagennych pochodnych nitrozoaminy. Toksyna wytwarzana przez grzyby *Aspergillus* – aflatoksyna B1 – również podlega metabolizmowi pod wpływem enzymów wątrobowych, co prowadzi do powstania aktywnego karcinogenu uszkadzającego DNA. Działanie kapsaicyny polega na niedopuszczeniu do związania aflatoksyny z DNA na drodze modyfikacji działania enzymów mikrosomalnych [15].

Kapsaicyna hamuje wzrost komórek nowotworowych, zapoczątkowując w nich apoptozę. Dzieje się tak w wyniku związania się kapsaicyny z koenzymem Q w łańcuchu oddechowym, co prowadzi do produkcji RFT w nadmiarze i załamania potencjału transbłonowego [15]. Zahamowanie prawidłowej funkcji mitochondriów jest dla komórki sygnałem do rozpoczęcia procesu zaprogramowanej śmierci. Ponadto, kapsaicyna wykazuje działanie antyangiogenne, hamując szlak tworzenia naczyń krwionośnych indukowany przez czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego.

Badania naukowe ostatnich lat potwierdziły wpływ hamujący kapsaicyny na rozwój nowotworów płuc, okrężnicy, prostaty, glejaka i czerniaka [16].

### Kofeina

Kofeina jest alkaloidem purynowym [17] o silnym działaniu pobudzającym ośrodkowy układ nerwowy [18]. Klasyfikowana jako używka jest przyjmowana codziennie na całym świecie wraz z napojami, takimi jak kawa, herbata i kakao.

W badaniach przeprowadzonych na komórkach raka piersi (zarówno posiadających receptor estrogenowy (ER), jak i go nieposiadających) wykazano, że ze zwiększonym przyjmowaniem kofeiny związane było spowolnienie proliferacji komórek rakowych oraz zmniejszenie ich całkowitej liczby [19]. W przypadku kwasu kofeinowego efekt ten zaobserwowano w mniejszym stopniu. Supresja proliferacji komórek była związana ze zmniejszonym stężeniem w komórkach rakowych anty-apoptotycznego białka Bcl-xL i wzrostem aktywności kaspazy 7. Kofeina i kwas kofeinowy zakłócają przechodzenie komórek raka piersi przez kolejne fazy cyklu komórkowego oraz modyfikują wewnętrzne ścieżki sygnałowe zależne od ER, cykliny D1 [19].

### Związki siarkowe cebuli i czosnku

Czosnek pospolity, przedstawiciel roślin cebulowatych, jest zaliczany do grupy naturalnych produktów żywnościowych określanych jako „superżywność”. Pokarmy te posiadają unikalną wartość odżywczą i składniki odżywcze, które wywołują korzystny efekt zdrowotny [20]. W czosnku znajdują się związki zawierające siarkę, takie jak: siarczki diallilu (DAS), disiarczki diallilu (DADS) i trisiarczki diallilu (DATS) [21]. Mają one właściwości detoksyfikacyjne i zdolność do indukcji apoptozy.

Właściwość detoksyfikacyjna DAS, DADS i DATS w badaniach naukowych przejawia się supresją aflatoksyny B1 oraz benzo(a)pirenu, które poddane metabolizmowi przez enzymy wątrobowe, stają się aktywnymi karcinogenami uszkadzającymi DNA [21]. Siarkowe składniki czosnku DAS i DADS zmniejszają aktywność niektórych izoenzymów CYP450. W badaniach wykazano, że ta aktywność może hamować rozwój zmian przednowotworowych wywoływanych przez dietylnitrozoaminę oraz metabolity akrylamidu [21].

Ponadto DAS, DADS i DATS indukują wewnątrz-pochodną drogę apoptozy, zwiększając uwalnianie cytochromu c, aktywując kaspazy 3 i 8, a także obniżając aktywność anty-apoptotycznego białka Bcl-2 na drodze jego fosforylacji. DATS, poprzez inaktywację kinazy białkowej B oraz stymulację przeniesienia pro-apoptotycznego białka BAD (ang. *Bcl-2-associated death promotor*) do



mitochondrium, zaburza równowagę błony mitochondrialnej, co powoduje aktywację kaspaz, związanych z wejściem komórki na tor apoptozy. Natomiast DAS wprowadza komórkę na drogę programowanej śmierci, zwiększając aktywność białka apoptotycznego p53 i kaspazy 3 i hamując aktywność Bcl-2 [21].

Chemoprewencja siarkowych związków zawartych w czosnku dotyczy nowotworów żołądka, jelita grubego, prostaty, przełyku, krtani, jajnika, jamy ustnej i nerek [20]. Indukcję apoptozy obserwowano także w nowotworach płuc, pęcherza, piersi i glejaka [21].

### Karotenoidy

Jest to grupa najbardziej znanych naturalnych antyoksydantów, powszechnie występujących w codziennej diecie. Odpowiadają za barwę zarówno roślin, jak i zwierząt, nadając im kolory: żółte, pomarańczowe i czerwone [22]. Występują w jarmużu, szpinaku, marchwi, czerwonej papryce, brokułach i innych warzywach. Jako związki o silnych właściwościach przeciwutleniających, hamują działanie wolnych rodników przez wychwytywanie tlenu i chelatowanie jonów biorących udział w tworzeniu rodników. Przekazują wodór do fenoksyrodników, w ten sposób przywracając im pierwotną aktywność przeciwutleniającą [22]. Dzięki tym właściwościom, karotenoidy wykazują działanie antymutagenne i przeciwnowotworowe. Poniżej przedstawiono mechanizmy działania chemoprewencyjnego dwóch wybranych karotenoidów.

#### β-Karoten

Znaidowany przede wszystkim w marchwi, a także papryce czerwonej, morelach, brzoskwinia i szpinaku, β-karoten posiada właściwości chemoprewencyjne w rozwoju nowotworów jelita grubego, czerniaka, prostaty, płuc [23] oraz hamuje ich promocję i progresję [22]. W badaniach wykazano, że związek ten odgrywa rolę w indukcji apoptozy poprzez zwiększenie stresu oksydacyjnego (OS) w komórkach [23]. Podczas eksperymentu prowadzonego na komórkach raka jelita grubego, β-karoten powodował inhibicję białka anty-apoptotycznego Bcl-2 [23]. Rola w zapobieganiu namnażania i proliferacji nowotworów wynika także ze zdolności β-karotenu do zwiększania komunikacji między prawidłowymi komórkami, poprzez regulację ekspresji koneksyny i zwiększanie ekspresji enzymów biorących udział w detoksyfikacji, takich jak GST [23]. Kolejnym mechanizmem przeciwnowotworowym tego karotenoidu jest zwiększanie aktywności cytotoksycznej komórek układu immunologicznego, co ułatwia ich migrację do zmian rakowych i niszczenie proliferujących komórek guza

[22]. Ponadto, podejrzewa się, że β-karoten kontroluje aktywność białka p53, regulującego procesy komórkowe.

#### Likopen

Posiada największą aktywność antyoksydacyjną spośród karotenoidów. Likopen znajduje się w czerwonych warzywach i owocach, głównie w pomidorach. Jako przeciwutleniacz, jest silnym zmiataczem wolnych rodników. Wykazuje także zdolność do epigenetycznej regulacji ekspresji genów [24]. Likopen może regulować replikację sekwencji ARE (ang. *antioxidant response elements*), której produkty, w stanie OS, aktywują białka antyoksydacyjne i detoksykujące, chroniąc tym samym komórkę przed skutkami działania RFT/RFA i reaktywnych związków mutagennych.

Wykazano, że likopen zmniejsza ryzyko rozwoju raka wątroby u osób zarażonych kancerogennym wirusem zapalenia wątroby typu C [24]. Badania sugerują, że karotenoid obniża ryzyko zachorowania na raka piersi, w mechanizmie obniżania stężenia białka IGF-1 we krwi, poprzez stymulację syntezy białka wiążącego IGF-1. Wysokie stężenie likopenu w surowicy przekłada się także na mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia raka jajnika i endometrium [24]. Inne doniesienia mówią o zmniejszeniu zachorowalności na raka przełyku, stercza, gardła i okrężnicy w wyniku działania likopenu [22].

#### Glukozynolany

Glukozynolany to siarkowe glikozydy występujące w roślinach krzyżowych, tj. kapuście (białej, czerwonej, pekińskiej, włoskiej), rzęsusze, brokułach, jarmużu, brukselce. Nie cechują się one zbyt wysoką aktywnością biologiczną, w przeciwieństwie do produktów ich metabolizmu, którymi są tiocyjaniany, izotiocyjaniany, indole, nityle [25]. To, jaki rodzaj metabolitu powstanie, zależy od wielu czynników, m.in. gatunku rośliny, temperatury czy pH środowiska [26].

W procesie przekształcania nieaktywnych glukozynolanów w aktywne metabolity uczestniczy enzym mirozynaza, katalizując reakcję hydrolizy wiązań tioglukozydowych [26]. W badaniach stwierdzono, że działanie chemoprewencyjne możemy przypisać izotiocyjanianom (szczególnie sulforafan i izotiocyjanian fenyloetylu) i indolom (indolo-3-karbinol) [25]. Podobnie jak większość omawianych tu związków, działają na wielu etapach kancerogenezy.

Badania dowodzą, że spożywanie roślin krzyżowych zmniejsza ryzyko zachorowania na raka jajnika [27], płuc, żołądka, okrężnicy, odbytu i prostaty [28].

## Izotiocyjaniany

Istnieje wiele hipotez wyjaśniających działanie przeciwnowotworowe tej grupy związków. Najczęściej wymienia się wpływ na aktywność enzymów I i II fazy biotransformacji [29]. Dzięki inhibicji enzymów I fazy, substancje kancerogenne nie ulegają aktywacji. Z kolei indukcja enzymów II fazy, takich jak GST, sprawia, że organizm ludzki łatwiej eliminuje szkodliwe związki. Ważnym jest również, że ten mechanizm chemoprewencyjny, w odróżnieniu od przeciwutleniaczy, nie działa „jednorazowo”, a dłużej [26]. Dodatkowo, izotiocyjaniany biorą udział w regulacji cyklu komórkowego i apoptozy [30]. Mają działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe [29].

Przeprowadzone badania wykazują, że u Chińczyków spożywających duże ilości warzyw krzyżowych występuje o 50% niższe ryzyko rozwoju raka piersi. Podobne wyniki otrzymano badając grupę szwedzkich kobiet w wieku 45–60 lat (spadek o 45%) [25].

Co ciekawe, gotowanie warzyw krzyżowych obniża nawet trzykrotnie zawartość izotiocyjanin [31]. Wiąże się to z faktem denaturacji mirozynazy w procesie gotowania.

## Indolo-3-karbinol (I3C)

Występuje w roślinach z rodziny *Brassicaceae*, takich jak brokuły, kapusta, brukselka. Jest nieaktywny i niestabilny. Dopiero pod wpływem kwaśnego pH żołądka, ulega kondensacji do związków aktywnych biologicznie: 3,3'-diindolilometanu (DIM) i indolo (3,2-b) karbazolu (ICZ).

Do mechanizmów chemoprewencyjnych I3C zaliczamy stymulację detoksykacji substancji kancerogennych, indukcję apoptotycznej śmierci komórki, hamowanie procesów zapalnych, ograniczanie namnażania komórek nowotworowych, wpływ na cykl komórkowy, wspomaganie naprawy DNA [8]. Badania potwierdzają, że DIM wykazuje skuteczność przeciwko nowotworom sutka, prostaty, okrężnicy, macicy [32].

Szczególnie istotna wydaje się antyestrogenowa aktywność w kontekście raka sutka. I3C oraz produkty jego kondensacji wpływają na przemiany metaboliczne 17 $\beta$ -estradiolu. Do metabolitów estradiolu zaliczamy 2-hydroksyestron (2-OHE1) i 16- $\alpha$ -hydroksyestron (16 $\alpha$ OHE1). I3C nasila syntezę 2-OHE1 jednocześnie obniżając produkcję 16 $\alpha$ OHE1. 2-OHE1 wykazuje działanie przeciwestrogenne, a 16 $\alpha$ OHE1 kancerogenne. Przy zbyt silnej syntezie 16 $\alpha$ OHE1, ryzyko zachorowania na raka sutka wzrasta. W badaniach na myszach, którym podawano I3C, zaobserwowano 5-krotny wzrost 2-hydroksylacji estradiolu

(w krótkoterminowym 3-tygodniowym badaniu) oraz spadek występowania nowotworu sutka, w porównaniu do grupy nieotrzymującej I3C (długoterminowe 8-miesięczne badanie) [8]. I3C indukuje enzymy I i II fazy biotransformacji, dzięki czemu może przyczynić się do eliminacji czynników rakotwórczych z organizmu. Istnieją jednak dowody świadczące o negatywnych właściwościach indolo-3-karbinolu. Niektóre z badań wskazują, że I3C wykazuje działania hamujące powstawanie nowotworów tylko wtedy, gdy jest podany przed lub wraz z czynnikiem kancerogennym. Przy podaniu w czasie inicjacji nowotworu będzie sprzyjał powstawaniu i rozwojowi guza [8].

## Podsumowanie

Nowotwory są jedną z głównych przyczyn zgonów na świecie. Ze względu na zmienną efektywność konwencjonalnych metod leczenia raka, naukowcy starają się znaleźć alternatywę dla klasycznej chemioterapii. Jedną z nich jest chemoprewencja, czyli zastosowanie substancji naturalnych w celu zapobiegania, opóźnienia lub odwrócenia procesu karcinogenezy. W związkach o działaniu chemoprewencyjnym pokłada się duże nadzieje, z racji ich łatwej dostępności i niskich kosztów. Pojawia się jednak wiele pytań dotyczących m.in. wielkości dawki, czasu i regularności stosowania, na które odpowiedź jest nie do końca jasna. Należy również zauważyć, że niektóre substancje, oprócz korzystnego działania chemoprewencyjnego, mogą jednocześnie wykazywać właściwości pronowotworowe. Dla przykładu,  $\beta$ -karoten u osób palących tytoń zwiększa ryzyko nowotworu płuc, a spożywany w nadmiarze staje się prooksydantem [22]. Z kolei indolo-3-karbinol będzie sprzyjał powstawaniu guza, gdy zostanie podany po rozpoczęciu fazy inicjacji [8].

Wszystkie przedstawione w niniejszej pracy substancje posiadają bardzo szerokie spektrum właściwości. Mogą działać na wszystkich etapach rozwoju nowotworu. Możliwość ich praktycznego zastosowania wymaga jednak dokładniejszej oceny i prowadzenia dalszych badań nad ich wykorzystaniem w profilaktyce nowotworów.

Otrzymano: 2018.10.11 · Zaakceptowano: 2018.10.18

## Piśmiennictwo

1. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva. World Health Organization. 2017.
2. Walczak K., Marciniak S., Rajtar G.: Chemioprewencja nowotworów – wybrane molekularne mechanizmy działania. *Postep Hig Med Dosw.* 2017, 71: 149–161.
3. Majewska M., Cieczot H.: Flawonoidy w praktyce i terapii. *Terapia i Leki* 2009, 65(5): 369–377.

4. Chen-Yi L., Ching-Chang L., Chi-chang T.: Novel Investigations of Flavonoids as Chemopreventive Agents for Hepatocellular Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2015, 2015: 840542.
5. Yun Z., Qiu R., Xinhua Z., Xiaojun Z.: Galangin induced antitumor effects in human kidney tumor cells mediated via mitochondrial mediated apoptosis, inhibition of celmigration and invasion and targeting PI3K/AKT/Mtor signaling pathway. *JBUON.* 2018, 23: 795–799.
6. Całka J., Zasadowski A., Juranek J.: Niektóre aspekty leczniczego działania zielonej herbaty. *Bromat Chem Toksykol.* 2008, 41(1): 5–14.
7. Hsu A., Bray T.M., Ho E.: Anti-inflammatory activity of soy and tea in prostate cancer prevention. *Exp Biol Med.* 2010, 235(6): 659–667.
8. Maliszewska M.: Kurkumina, indolo-3-karbinol i resweratrol w chemoprewencji raka sutki. *Post Fitoter.* 2013, 1: 28–35.
9. Szewerniak A., Wawrzyniak J., Węglarz L.: Resweratrol i jego pochodne nadzieją w prewencji i leczeniu nowotworów. *Gazeta Farmaceutyczna.* 2017, 12: 18–20.
10. Wawruszak A., Okla K., Król S., Anisiewicz A.: Antynowotworowe i chemoprewnyjne właściwości kurkuminy. W: Olszówka M., Maciąg K., Szala M.: *Biomedycyna: badania, diagnostyka, leczenie.* Wyd. 1. Lublin: Politechnika Lubelska, 2014, 7–17.
11. Kałedkiewicz E., Lange E.: Znaczenie wybranych związków pochodzenia roślinnego w diecie zapobiegającej chorobom nowotworowym. *Post Fitoter.* 2013, 1: 42–47.
12. Sadowska A., Skarżyńska E., Rakowska R., Batogowska J., Waszkiewicz-Robak B.: Substancje bioaktywne w surowcach pochodzenia roślinnego i roślinach zielarskich. *Post Tech Przetw Spoż.* 2014, 24(2): 131–135.
13. Rogalska A., Miśkiewicz K., Marczak A.: Inhibitory polimeryzacji mikrotubul – nowe związki pochodzenia naturalnego jako potencjalne leki przeciwnowotworowe. *Postep Hig Med Dosw.* 2015, 69(5): 571–585.
14. Wysoczańska A., Ślęzak A., Barg E.: Wpływ terapii onkologicznej na zaburzenia w układzie kostnym. *Pediatr Endocrinol Diab Met.* 2017, 23(4): 196–203.
15. Olszewska J.: Kapsaicyna – lek czy trucizna? *Kosmos, Seria A: Biologia.* 2010, 59(1–2): 133–139.
16. Pieńko T.: Kapsaicyna – właściwości, zastosowania i perspektywy. *Biuletyn Wydziału Farmaceutycznego – WUM.* 2013, 2: 11–17.
17. Klimowicz A., Zielonka J., Turek M., Nowak A.: Substancje pochodzenia naturalnego stosowane w terapii cellulitu. *Post Fitoter.* 2015, 2: 96–101.
18. Siwek R., Witkowska-Banaszczak E., Szamański M.: Kofeina w lekach i suplementach diety – znaczenie w lecznictwie. *Farm Pol.* 2013, 69(9): 541–549.
19. Rosendahl AH., Perks CM., Zeng L., Markkula A., Simonsson M., Rose C., Ingvar C., Holly JM., Jernstrom H.: Caffeine and Caffeic Acid Inhibit Growth and Modify Estrogen Receptor and Insulin-like Growth Factor I Receptor Levels in Human Breast Cancer. *Clin Cancer Res.* 2015, 21(8), 1877–1887.
20. Banach K., Rutkowska B., Glibowski P.: Polska „superżywność” w prewencji chorób nowotworowych. *Bromat Chem Toksykol.* 2017, 50(2): 106–114.
21. Lis I., Bogdański P., Nowak G.: Zastosowanie czosnku w prewencji chorób nowotworowych. *Forum Zaburzeń Metabolicznych.* 2014, 5: 43–49.
22. Igielska-Kalwat J., Gościńska J., Nowak I.: Karotenoidy jako naturalne antyoksydanty. *Postepy Hig Med Dosw.* 2015, 69: 418–428.
23. Staniaszek K., Goździcka-Józefiak A.: Wpływ  $\beta$ -karotenu, retinoidów i receptorów retinoidowych na proliferację i transformację nowotworową komórek. *Biotechnologia* 2008, 82: 28–45.
24. Wawrzyniak D., Wawrzyniak O., Chomczyński P., Oziewicz S., Barciszewski J.: Likopen w chemoprewencji chorób nowotworowych oraz sercowo-naczyniowych. *Nauka* 2015, 3: 127–150.
25. Malczyk E., Majkrzak Z.: Żywieniowe czynniki rozwoju raka piersi. *Probl Hig Med. Epidemiol.* 2016, 96(1): 67–76.
26. Patyra E., Kowalczyk E., Kwiatek K.: Antyżywieniowe i prozdrowotne właściwości glukozynolanów. *Życie weterynaryjne* 2016, 7: 516–520.
27. Bo H., Xuepeng L., Tao Y.: Cruciferous vegetables consumption and the risk of ovarian cancer: a metaanalysis of observational studies. *Diagn Pathol.* 2014, 9: 1–7.
28. Bodakowska-Boczniewicz J., Garncarek Z.: Znaczenie gorzkich aktywnych biologicznie związków żywności w prewencji chorób. *Nauki Inżynierskie i Technologia* 2016, 4(23): 9–25.
29. Zalega J., Szostak-Węgierek D.: Żywnienie w profilaktyce nowotworów. Część I. Polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy. *Probl Hig Epidemiol.* 2013, 94(1): 41–49.
30. Khan N., Mukhtar H.: Dietary agents for prevention and treatment of lung cancer. *Cancer Lett.* 2015, 359(2): 155–164.
31. Zdrojewicz Z., Kosowski W., Stebnicki M., Stebnicki M.: Jarmuż – stare a zapomniane warzywo. *Med rodz.* 2016, 1: 21–25.
32. Maliszewska M.: Genisteina i 3,3'-diindolilometan w chemoprewencji nowotworów. *Post Fitoter.* 2013, 4: 248–255.